



**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 8a SGB V**

**zur Beschlussempfehlung "Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation aufgrund von pathologischer Myopie bzw. bei subfovealer okkulten chorioidaler Neovaskularisation ohne klassischen Anteil bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration" des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung"**

**im Rahmen des Anhörungsrechts der Bundesärztekammer zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V**

Die Bundesärztekammer nimmt zum übersandten Beschlusssentwurf vom 15.12.2005 über eine Änderung der Anlage A, "Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden", wie folgt Stellung:

Ausgewertet wurden zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei den o.g. Erkrankungen nach systematischer Literaturrecherche und –auswahl:

- vier HTA-Berichte bzw. systematische Reviews und zehn Leitlinien bzw. Empfehlungen von Konsensusgremien (darunter eine Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte aus dem Jahr 2005),
- fünf Publikationen zu qualitativ hochwertigen, prospektiven randomisierten, verblindeten klinischen Studien mit Placebo-Kontrollgruppen (mit Langauswertungen), drei Artikel zu einer Extensionsstudie bei einer Patiententeilpopulation mit hoher Myopie (Kurzauswertungen),
- sieben Publikationen zu Wirksamkeitsaspekten, sowie
- sieben Veröffentlichungen zu Nebenwirkungen (jeweils Kurzbewertungen).

Zwei der genannten Publikationen zu prospektiven RCTs bezogen sich auf die altersabhängige exsudative Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation, welche bereits im Jahr 2000 vom Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" als Behandlungsmethode im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung anerkannt wurde.

Die Bundesärztekammer stimmt den Auswertungen, insbesondere den sehr detaillierten und umfassenden Daten- und Ergebnisextraktionen der prospektiven

RCTs, inhaltlich zu. Der klinische Nutzen einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin kann bei den o.g. Indikationen gemäß § 18 der Neufassung der Verfahrensordnung des G-BA vom 20.09.2005 aufgrund von randomisierten kontrollierten Studien mit der Evidenzstufe I b als belegt gelten:

Bei Patienten mit pathologischer Myopie konnte für den Primär-Zielparameter Sehschärfeverlust von weniger als acht Buchstaben nach zwölf Monaten mit einer absoluten Risikoreduktion von 28 %, nicht mehr jedoch nach 24 Monaten mit einer absoluten Risikoreduktion von 15 %, eine signifikante Überlegenheit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin nachgewiesen werden. Bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation einschl. okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil und kürzlicher Krankheitsprogression konnte für die Primär-Zielgröße Sehschärfeverlust von weniger als drei Zeilen zwar nicht nach zwölf Monaten (mit einer absoluten Risikoreduktion von 3 %), jedoch nach 24 Monaten (mit einer absoluten Risikoreduktion von 13 %), ein signifikanter Vorteil der photodynamischen Therapie mit Verteporfin belegt werden. Bei diesen Patienten konnte außerdem durch eine prospektive Subgruppenanalyse mittels logistischer Regression nachgewiesen werden, **dass Läsionsgröße und Ausmaß des Visusverlustes bei Baseline unabhängige inverse Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges darstellen.** Eine explorative Sekundäranalyse ergab, dass bei Patienten mit einer Läsionsgröße über vier Papillenflächen hinaus und gleichzeitig einem Visus größer oder gleich 0,4 bei Baseline unter der Verum- gegenüber der Kontrollbedingung ein statistischer Trend für eine Verschlechterung beobachtbar war.

Die Bundesärztekammer teilt die Auffassung, dass bei altersbedingter Makuladegeneration mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil Patienten mit der Kombination ungünstiger therapieprognostischer Merkmale einer Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und eines Visus größer oder gleich 0,4 von einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin **ausgeschlossen** werden sollen. Diese Empfehlung fußt zwar lediglich auf einer explorativen Sekundäranalyse (s.o.), ist aber unter konservativen Gesichtspunkten der Risikoabwehr angesichts möglicher schwerwiegender therapieassoziierten Visusverluste mit einer Rate von ca. 2% (gemäß Fachinformation; in Prüfstudie bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil: ca. 4,8%) gerade bei Patienten mit noch relativ gut erhaltenem Restvisus plausibel.

Die Bundesärztekammer begrüßt außerdem, dass innerhalb von drei Jahren eine erneute Überprüfung der photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei den o.g. Indikationen geplant ist.

Aus Sicht der Bundesärztekammer sollten jedoch im Interesse der betroffenen Patienten bei der Eingrenzung der Indikationen insbesondere im Hinblick auf Schweregradsmerkmale als Ausschlusskriterien nochmals folgende Aspekte überdacht werden:

(1) Hinsichtlich der Sehschärfe wird bei beiden Indikationen ein bestkorrigierter Ausgangsvisus von 0,2 gefordert; dies entspricht den Einschlussbedingungen der jeweiligen Evaluationsstudien. Diese Einschlussbedingungen hinsichtlich des Visus gehen zurück auf Fallzahlschätzungen mit der Zielsetzung des Nachweises eines möglichst großen therapiebedingten Unterschiedes bei möglichst geringen (und dadurch kostengünstigeren) Stichprobenumfängen; denn Unterschiede sind umso leichter nachweisbar, je höher der Ausgangsvisus angesetzt wird, von dem aus eine Verschlechterung eintritt oder verhindert bzw. verzögert wird. In den Untersuchungen bei exsudativer Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation wurde als Einschlussbedingung ein Ausgangsvisus von 0,1 festgesetzt. In diesen Untersuchungen zeigte sich aber außerdem, dass **Therapieerfolge auch bei einer niedrigen Ausgangssehschärfe bis herab auf 0,1 erzielbar** sind. Hinsichtlich der RCTs zu den o.g. nun beratenen Indikationen war insbesondere bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil und kürzlicher Krankheitsprogression nachweisbar, dass **Therapieeffekte gerade bei schlechterem Ausgangsvisus (!) deutlicher ausgeprägt** waren. – Aus Fallbeobachtungen ist ferner bekannt, dass auch bei einer Läsionsgröße über die in der Beschlussempfehlung festgelegten 5400 µm hinaus positive Behandlungswirkungen zu erzielen sind.

(2) Die Fachinformation zu Verteporfin enthält keine Einschränkung der Indikationsstellung hinsichtlich Visus oder Läsionsgröße; nach telefonischer Auskunft des BfArM wurde die EU-Zulassung von Verteporfin bei den o.g. Anwendungsgebieten einer altersbezogenen Makuladegeneration mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil oder subfovealer chorioidaler Neovaskularisation infolge pathologischer Myopie nicht mit derartigen quantitativen Eingrenzungen hinsichtlich Ausgangsvisus oder Läsionsgröße – wie in der Beschlussempfehlung vorgesehen – ausgesprochen.

Im Hinblick auf die Definition der Indikation bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil würden wir vorschlagen, die kürzliche Krankheitsprogression mittels der Merkmale eines nachgewiesenen Visusverlusts oder eines Größenwachstums in den letzten drei Monaten, oder einer subretinalen Blutung **ohne** strikte Bezugnahme auf quantitative Kriterien zu charakterisieren. Auch in dem Konsenspapier der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte zur aktuellen Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration werden derartige quantitative

Schweregradsanforderungen an die Indikationsstellung (wie im G-BA-Beschlussentwurf) nicht festgelegt, auch nicht im Sinne eines bestkorrigierten unteren Ausgangsvisus von 0,2.

Aus Sicht der Bundesärztekammer ergeben sich aus der Literaturlauswertung für die Beschlussempfehlung der G-BA-Richtlinie folgende **Schlussfolgerungen**:

(1) Die Bundesärztekammer **befürwortet** wie der G-BA eine **Zulassung** der photodynamischen Therapie mit Verteporfin für die vertragsärztliche Versorgung bei den Indikationen einer subfovealen chorioidalen Neovaskularisation aufgrund von pathologischer Myopie bzw. bei subfovealer okkultler chorioidaler Neovaskularisation ohne klassischen Anteil bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration.

Auf Basis der vom G-BA ausgewerteten Prüfstudien kann eine **klinische Wirksamkeit** der **photodynamischen Therapie mit Verteporfin** bei subfovealer chorioidaler Neovaskularisation aufgrund von pathologischer Myopie bzw. bei subfovealer okkultler chorioidaler Neovaskularisation ohne klassischen Anteil bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit zufriedenstellender Effektstärke im Hinblick auf die "number needed to treat" als **evidenzbasiert belegt** gelten. Wünschenswert wäre eine bessere Präzidierbarkeit therapeutischer und unerwünschter Wirkungen.

(2) Unter dem Gesichtspunkt der Nutzen-Risiko-Abwägung ist aus Sicht der Bundesärztekammer **nachvollziehbar, dass** angesichts möglicher schwerwiegender therapieassoziiertes Visusverluste **Patienten mit ungünstigen prognostischen Merkmalen** (Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation mit okkultler Läsion ohne klassischen Anteil und Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und Visus größer oder gleich 0,4) von einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin **ausgeschlossen** werden sollen.

(3) Im Interesse besonders schwer erkrankter und am nächsten von einer Erblindung bedrohter Patienten sollte die vom G-BA geforderte obligate Indikationsanforderung (Ausgangsvisus von 0,2) überdacht werden. Bei dem pathophysiologisch vergleichbaren Krankheitsbild der altersabhängigen Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation hat sich das gleiche Behandlungsverfahren der photodynamischen Therapie mit Verteporfin bis hinab zu einem Ausgangsvisus von 0,1 als wirksam erwiesen. Auch bei der hier zu beurteilenden Indikation ohne klassischen Anteil zeigten sich günstige Therapieeffekte gerade bei schlechterem Ausgangsvisus. Auch wenn für diese Patienten-Subgruppe derzeit keine direkten RCT-Studiendaten vorliegen, erscheint es aus Sicht der Bundesärztekammer im Sinne einer evidenzbasierten **Inferenzschlussfolgerung** ("considered judgement", siehe hierzu die evidenzbasierten Empfehlungsgrade des Scottish Intercollegiate Guidelines Network) geboten, auch für diese Patienten die Option auf Verteporfin-Behandlung vorzuhalten.

(4) Für den Fall, dass von Seiten des G-BA die Notwendigkeit gesehen wird, für die Versorgung unter Alltagserfordernissen quantitative Einschlusskriterien wie unter Studienbedingungen zu definieren, sollten nach Auffassung der Bundesärztekammer Patienten mit den o.g. Erkrankungen angesichts bislang weitgehend fehlender alternativer Behandlungsoptionen zumindest bis hinab zu einem **Ausgangsvisus von 0,1 als Untergrenze** eine photodynamische Therapie mit Verteporfin **unter kontrollierten Anwendungsbedingungen und sorgfältiger Abwägung von therapeutischem Nutzen und potentieller Risiken auf der Grundlage einer eingehenden Information des Patienten über deren vermutliche Wirksamkeit und Verträglichkeit** ermöglicht werden. Nach unseren Schätzungen dürfte es sich dabei **um wenige Tausend Patienten** handeln, deren Anzahl überdies im Zeitverlauf kontinuierlich abnehmen sollte, weil darauf zu hoffen ist, dass aufgrund der jetzigen positiven G-BA-Bewertung Patienten zunehmend früher und nicht erst bei Absinken des bestkorrigierten Ausgangsvisus auf 0,1 einer wirksamen Behandlung zugeführt werden können.

Berlin, den 16.01.2006

Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.  
Dezernentin

Für die Literaturlauswertung:



Dr. med. Hermann Wetzel, M.Sc.  
Referent